

Active compound release systemsPatent Number: ☐ US4661104Publication
date:

1987-04-28

Inventor(s): VON BITTERA MIKLOS (DE); MEYER ROLF-VOLKER (DE); DHEIN ROLF (DE)

Applicant(s): BAYER AG (DE)

Requested
Patent:☐ DE3347277Application
Number:

US19840681976 19841214

Priority Number
(s):

DE19833347277 19831228

IPC

Classification:

EC

Classification:

A61K9/70E

Equivalents:

AU3664884, AU569355, CA1240924, ☐ DK626484, ☐ EP0150426, B1,
☐ ES8605157, FI845133, ☐ GR82618, HU36705, IL73936, ☐ JP60158110,
NO162216B, NO845001, NZ210689, ☐ PT79763, ZA8410059**Abstract**

In a therapeutic system such as a plaster for administration of an active compound through the skin and comprising a covering layer which is essentially impermeable to the active compound, an active compound reservoir layer and a protective layer which can be pulled off and which is essentially impermeable to the active compound, the improvement wherein the reservoir layer contain about 1-30% of active compound in an elastomer mixture comprising a predominantly amorphous olefinic (co)polymer with a glass transition temperature of <20 DEG C., mixed with from 0 up to about 50% by weight of a polyisobutylene, polybutadiene oil and/or paraffin oil, and a tackifying resin. Thereby the active compound can be released in regulated relatively large quantity over a prolonged period of time.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑪ DE 3347277 A1

⑲ Aktenzeichen: P 33 47 277.7
⑳ Anmeldetag: 28. 12. 83
㉑ Offenlegungstag: 11. 7. 85

⑥ Int. Cl. 4:
A61 L 15/03

A 61 L 15/06
A 61 F 13/02
A 61 K 31/44
A 61 K 31/19
A 61 K 31/24
A 61 K 9/00

DE 3347277 A1

⑦1 Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:
Bittera, Miklos von, 5090 Leverkusen, DE; Meyer,
Rolf-Volker, Dr.; Dhein, Rolf, Dr., 4150 Krefeld, DE

Patentamt
Bayer AG

⑥4 Wirkstoffabgabesysteme

Die Erfindung bezieht sich auf ein System zur Abgabe ei-
nes Wirkstoffs an die Haut über einen längeren Zeitraum,
insbesondere auf antiphlogistische medizinische Pflaster.

DE 3347277 A1

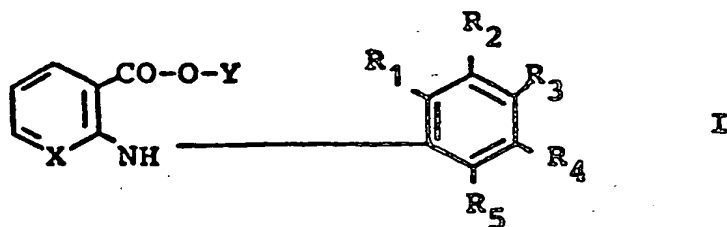
Patentansprüche

1. Therapeutische Systeme umfassend eine Deckschicht,
die im wesentlichen für die Wirkstoffe undurchlässig
ist, eine Wirkstoffreservoirschicht und eine
5 abziehbare Schutzschicht, die im wesentlichen für
die Wirkstoffe undurchlässig ist, dadurch gekennzeichnet,
daß die Reservoirschicht 1 - 30 % Wirkstoff in einem
Elastomergemisch, bestehend aus
überwiegend amorphen, olefinischen (Co)polymerisaten
10 mit Glastemperaturen $\leq 20^{\circ}\text{C}$, gegebenenfalls auch
in Kombination mit Dien-Kautschuken, allein oder
als Mischung mit bis zu 50 Gew.-% Polyisobutylenen,
Polybutadienöl und/oder Paraffinöl und klebrigmachenden
Harzen, enthält.

- 15 2. Therapeutische Systeme, vorzugsweise Pflaster zur
Verabreichung von Wirkstoffen durch die Haut, enthaltend
eine Deckschicht, eine wirkstoffhaltige Reservoirschicht,
welche ein Polymer, ein Schleppmittel, ein Harz und eine
abziehbare Schutzschicht
20 enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die
Polymeren der wirkstoffhaltigen Reservoirschicht
überwiegend amorphe (Co)polymerisate mindestens eines
 α -Olefins oder eines Cycloolefins, vorzugsweise von zwei
verschiedenen C_2 - C_{18} -Olefinen, die
25 auch mit einem weiteren Diolefin copolymerisiert sein
können und Glastemperaturen $\leq 20^{\circ}\text{C}$ haben, allein oder
in Abmischung mit bis zu 95 Gew.-% der Gesamtmenge an
Polymer mit bekannten Dienkautschuken,

- die auch mit \mathcal{L} -Olefinen, vzw. Styrol statistisch oder in Blöcken copolymerisiert sein dürfen, sind, deren Molmassen M_w von 20 000 g/Mol bis $1 \cdot 10^6$ g/Mol betragen können und als Wirkstoffe 2-30 Gew.-%
- 5 Antiphlogistika im Reservoir enthalten sind.
3. Therapeutische Systeme nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wirkstoffhaltige Reservoir neben den Wirkstoffen 30 - 60 Gew.-% Polymer, 30 - 60 Gew.-% Schleppmittel und 2 - 40 Gew.-% Harz
- 10 enthält.
4. Therapeutische Systeme nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere EPDM-Kautschuke, die vzw. aus 20 - 90 Gew.-% Ethylen, 10 - 80 Gew.-% Propylen und 2 - 15 Gew.-% eines nicht
- 15 konjugierten Diens bestehen, eingesetzt werden.
5. Therapeutische Systeme nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Polyoctenamer eingesetzt werden.
6. Therapeutische Systeme nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Mischungen
- 20 der Polymeren gemäß Ansprüchen 4 und 5 mit Dien-Kautschuken, die auch mit \mathcal{L} -Olefinen, vzw. mit Styrol statistisch oder in Blöcken copolymerisiert sein dürfen, eingesetzt werden.

7. Therapeutische Systeme nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Schleppmittel Paraffinöle und/oder flüssige Polybutadienöle eingesetzt werden.
- 5 8. Therapeutische Systeme nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Antiphlogistika, vorzugsweise solche der allgemeinen Formel



10 wobei

$R_1 - R_5$ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,

x N oder CH und

15 y Wasserstoff, Metallionen, Alkyl oder substituiertes Alkyl

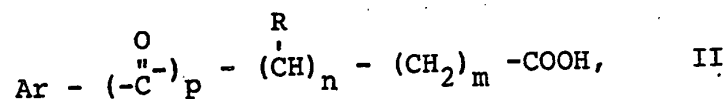
bedeutet,

Le A 22 791

- 39/-4

3347277

und/oder der Formel II,



in welcher

- 5 R Wasserstoff, niederes Alkyl, substituier-
tes Alkyl,
- Ar Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl,
substituiertes Heteroaryl und
- n + m eine ganze Zahl bedeuten und den Wert
Null, 1 oder 2 besitzen,
- 10 p Null oder 1 bedeutet,

mit der Bedingung, daß Ar nicht Aryl oder Hetero-
aryl bedeutet, wenn n und m und p den Wert Null
besitzen,

eingesetzt werden.

- 15 9. Therapeutisches System nach einem oder mehreren
der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
daß es als Wirkstoff Etofenamat enthält.

Le A 22 791

BAD ORIGINAL

28.12.83

- 40-5.

3347277

10. Pflaster nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, enthaltend Etofenamat und/oder Ketoprofen.

Le A 22 791

20 10 80
6.

3347277

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen Je/Hed-c

Wirkstoffabgabesysteme

Die Erfindung bezieht sich auf ein System zur Abgabe eines Wirkstoffs an die Haut über einen längeren Zeitraum, insbesondere auf antiphlogistische-medizinische Pflaster.

20.12.83

- 2 - 7.

3347277

Bekannte Wirkstoffabgabesysteme, wie z. B. Gele, Salben, bekannte Pflaster u. ä. erlauben nur eine begrenzte Wirkstoffresorption durch die Haut. Die Resorption hängt von der Grundlage und den Wirkstoffeigenschaften ab.

- 5 Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, medizinische Pflaster zu entwickeln, mit deren Hilfe über einen längeren Zeitraum geregelte, größer therapeutische wirksame Mengen eines Wirkstoffs über die Haut verabreicht werden können. Diese Pflaster sollen besonders geeignet
- 10 sein zur Verabreichung von Antiphlogistika. Sie sollen mit der Haut verträglich sein und mit ihrer Hilfe soll es möglich sein, hohe therapeutisch wirksame Dosen des Wirkstoffs zu verabreichen.

- 15 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß man entsprechende Pflasterkompositionen mit deutlich erhöhten Abgaberaten von antiphlogitischen Wirkstoffen erhält, wenn man als Polymerkomponente spezielle kautschukartige, überwiegend amorphe, olefinische (Co)polymerisate mit Glas-temperaturen $< 20^{\circ}\text{C}$, ggf. auch in Kombination mit ge-

eigneten Dien-Kautschuken bzw. Styrol/Dien-Kautschuken,
einsetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein the-
rapeutisches System zur Verabreichung eines Wirkstoffs an
5 die Haut, enthaltend eine Deckschicht, eine Reservoir-
schicht und eine abziehbare Schutzschicht, wobei die
Reservoirschicht ein Polymer bestehend aus kautschuk-
artigen, überwiegend amorphen, olefinischen (Co)poly-
merisaten mit Glasstemperaturen $< 20^{\circ}\text{C}$, ggf. auch in Kom-
10 bination mit Dien-Kautschuken bzw. Styrol/Dien-Kaut-
schuken, ein Schleppmittel und ein Harz enthält.

Gegenstand der Erfindung sind auch Pflasterkombinationen,
enthaltend ein Wirkstoffreservoir aus 30 - 60 Gew.-Teilen
Polymer, 2 - 15 Gew.-Teilen antiphlogistischen Wirkstoffen,
15 30 - 60 Gew.-Teilen Schleppmitteln und 0 - 20 Gew.-Teilen
die Klebrigkeit beeinflussenden Hilfsmitteln, dadurch ge-
kennzeichnet, daß als Polymere überwiegend amorphe (Co)-
polymerisate mindestens eines \mathcal{L} -Olefins oder eines Cy-
cloolefins, vzw. von zwei verschiedenen $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ - \mathcal{L} -Olefinen,
20 die auch mit einem weiteren Diolefin copolymerisiert sein
können und Glasstemperaturen $< 20^{\circ}\text{C}$ haben, allein oder
in Abmischung mit bis zu 95 Gew.-% der Gesamtmenge an
Polymer mit bekannten Dienkautschuken, die auch mit
 \mathcal{L} -Olefinen, vorzugsweise Styrol, statistisch oder in
25 Blöcken copolymerisiert sein dürfen, eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Polymeren sind im
Prinzip bekannte Produkte, die von verschiedenen Firmen

kommerziell angeboten werden.

Beispiele für die erfindungsgemäß einzusetzenden Polymeren sind amorphes Polypropylen (überwiegend ataktisch), amorphes Polybuten-1 (überwiegend ataktisch), Polyocten-
 5 amere (z.B. Vestenamer 8012[®] oder Vestenamer A9[®] der Chem. Werke Hüls AG) und Ethylen/Propylen-Copolymere, die die minderanteilige Komponente entweder statistisch oder in Blöcken, vorzugsweise in Blöcken eingebaut, enthalten. Solche Produkte werden z.B. in Angew. Chem. 73,
 10 186 (1961) beschrieben.

Weitere beispielhafte Polymere sind Copolymerisate des Ethylens und/oder Propylens mit weiteren C₄-C₁₈- α -Olefinen, vorzugsweise des Ethylens mit C₄-C₁₂- α -Olefinen.

Beispiele für mit Dienen copolymerisierte α -Olefin-Copolymere sind als EPDM-Kautschuke bekannte Produkte, die
 15 vorzugsweise aus 20 - 90 Gew.-Teilen Ethylen, 10 - 80 Gew.-Teilen Propylen und 2 - 15 Gew.-Teilen (besonders bevorzugt 4 - 10 Gew.-Teilen) eines nichtkonjugierten Diens bestehen. Als Dienkomponente in den EPDM-Kautschuken
 20 sind aus der Vielzahl möglicher Diene Dicyclopentadien, Ethylidennorbornen und Hexadien-1,4 besonders bevorzugt.

Besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung einzusetzende EPDM-Polymere sind jene mit Molekulargewichten M_w 20 000 g/mol bis ca. M_w $1 \cdot 10^6$ g/mol, vorzugsweise M_w bis

- 500 000 g/mol. Die erfindungsgemäß zu verwendenden Polymeren können für sich allein oder in Mischungen mehrerer Polymeren der beschriebenen Polymeren eingesetzt werden sowie auch in Kombination mit amorphen Polyisobutenen,
- 5 die eine Molgewichtsverteilung M_w/M_n von 1,5 - 3,5, vorzugsweise von 2,0 bis 3,0 haben.

- Die zur Kombination mit dem o.g. Polymeren geeigneten Dien-Kautschuke sind ebenfalls dem Fachmann bekannte Produkte, die auf Basis von 1,3-Dienen wie Butadien,
- 10 Isopren, Piperylen, 2,3-Dimethylbutadien, vorzugsweise von Butadien, auf verschiedenen, dem Fachmann bekannten Wegen hergestellt werden können, wobei je nach Wahl des Metallkatalysators die Natur der Doppelbindungen im Polymer breit variierbar ist (s. z.B. Ullmanns Encyclopädie
- 15 d. techn. Chemie, 4. Aufl. Bd. 13, S. 602-611, Verlag Chemie, Weinheim/New York 1977).

Bevorzugt werden Dienkautschuke mit über 80 % cis-1,4-Verknüpfung eingesetzt. Auch Naturkautschuk ist im Rahmen der genannten Kennzahlen geeignet.

- 20 Zur Kombination mit den Dienkautschuken geeignete Vinylaromaten sind z.B. Styrol, α -Methylstyrol, Vinyltoluole, p-Ethylstyrol, Dimethyl-Styrole, 4-Vinyldiphenyl, vorzugsweise Styrol. Auch die mit Vinylaromaten modifizierten Dienkautschuke sind bekannte Produkte, z.B. als "Styrol-
- 25 Butadien-Kautschuk", die nach bekannten Verfahren so hergestellt werden können, daß der Vinylaromat-Anteil nicht nur statistisch, sondern auch teilweise bzw. überwiegend

28.12.83

-6-111

3347277

als Blockstruktur in dem Dienkautschuk eingebaut ist.

Vorzugsweise werden die amorphen (Co)polymer^{er} aus C-Olefinen bzw. die EPDM-Kautschuke allein als Polymerkomponente eingesetzt. In manchen speziellen Fällen, insbesondere um
5 die Separierung von Wirkstoffen, z.B. durch Kristallisation, nachhaltig zu unterdrücken, kann eine Mischung mit ausgewählten Dien-Kautschuken, vorzugsweise mit bis zu 50 Gew.-% der Gesamtpolymermenge, vorteilhaft sein.

Unter Schleppmittel im Sinne der vorliegenden Erfindung
10 werden Öle, Fettsäureester, Triglyceride, Alkohole und/oder Fettsäuren verstanden.

Unter Ölen im Sinne der vorliegenden Erfindung werden
hochsiedende, aliphatische, araliphatische und/oder
aromatische Kohlenwasserstoffe verstanden, vorzugsweise
15 Paraffinöl, Purcellinöl, Perhydrosqualen- und Lösungen von mikrokristallinen Wachsen in den Ölen, Mineralöle, bevorzugt Öle, deren Siedebereich zwischen 150°C und 400°C liegt; ferner ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit mindestens 16 C-Atomen wie z.B. Oligomere von Monoolefinen
20 wie Tetraisobutylene, Pentaisobutylene, Hexaisobutylene oder auch flüssige Polymerisate aus Dien(Monoen)-(Co)-Polymerisaten. Beispiele für flüssige Polymerisate aus konjugierten Dienen sind solche aus Butadien, Isopren, 1,3-Pentadien, 2,3-Dimethylbutadien, Copolymerisate verschiedener Diene sowie auch flüssige Copolymerisate aus
25 einem konjugierten Diolefin und geringen Mengen von Mono-

Le A 22 791

BAD ORIGINAL

olefinen wie z.B. Buten-1, Isobuten, Hexen-1, Octen-1, Styrol mit MG von 400 bis 6000, vorzugsweise 800 bis 3000 sowie Iodzahlen von 200 bis 500 und Viskositäten von 100 - 10 000 cP bei 50°C.

- 5 Besonders bevorzugt sind flüssige Polybutadien-Polymerisate, die zu mindestens 90 % 1,4-verknüpft sind, deren Anteil an cis-Doppelbindungen mehr als 60 % beträgt und deren Molmassen 1000 - 4000 betragen.

- 10 Unter Ölen werden auch Silikonöle verschiedener Viskosität, vorzugsweise mit mittleren Molgewichten von 312 bis 15 000, besonders bevorzugt Polydimethylsiloxane, verstanden.

- 15 Unter Fettsäureestern werden solche verstanden, die mindestens 12 C-Atome, vorzugsweise 15 bis 46 C-Atome, besonders bevorzugt 16 bis 36 C-Atome enthalten. Insbesondere werden darunter verstanden: Ethylstearat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Palmitinsäurecetylestern, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fett-
20 alkoholen der Kettenlänge $C_{12} - C_{18}$, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, künstliches Entenbürzeldrüsenfett, und zwar jeweils einzeln oder im Gemisch.

- 25 Unter Triglyceriden werden reine oder gemischte Ester des Glycerins mit Fettsäuren der Kettenlänge $C_8 - C_{18}$

verstanden, vorzugsweise Capryl- und/oder Caprinsäuretriglyceride.

Unter Fettsäuren werden gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, vorzugsweise solche mit 12 - 24 C-Atomen,
5 einzeln oder im Gemisch miteinander, besonders bevorzugt Ölsäure, verstanden.

Unter Ölen im Sinne der Erfindung werden ferner verstanden:

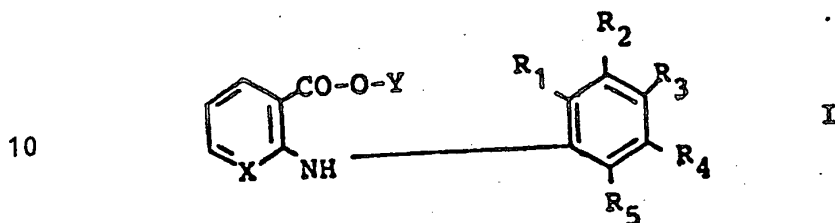
Süßmandelöl, Avocadoöl, Sesamöl, Rizinusöl, Olivenöl,
10 Traubenkernöl, Nelkenöl, Erdnußöl, Maisöl, Haselnußöl, Jojobaöl, Carthamaöl und Weizenkeimöl, jeweils einzeln oder im Gemisch.

Unter Harzen im Sinne der vorliegenden Erfindung werden Kolophonium, dehydriertes Kolophonium, Glycerinester von
15 dehydriertem Kolophonium, Glycerinester von Kolophoniumgummi, hydriertes Kolophonium, Glycerinester von hydriertem Kolophonium, Pentaerythritester von hydriertem Kolophonium, Methylester von hydriertem Kolophonium, polymerisiertes Kolophonium, Glycerinester von
20 polymerisiertem Kolophonium, Terpenharze, Cumaron/Inden-Harze, hydrierte Petroleumharze, mit Maleinsäureanhydrid modifiziertes Kolophonium und Kolophoniumderivate, C₅-Petroleumharze und Halbester von Styrol/Maleinsäure-Co-polymeren einzeln oder im Gemisch miteinander
25 ander verstanden. Besonders bevorzugt werden Polyterpenharze aus Alpha- bzw. Beta-Pinen oder modifizierte Glycerinester der Kolophoniums. Diese Harze können je nach

den erforderlichen Eigenschaften hinsichtlich der Klebrigkeit und der Haftfestigkeit auf dem Teil, an dem das resultierende Pflaster angebracht werden soll, entweder allein oder in Kombination miteinander verwendet werden.

- 5 Antiphlogistika im Sinne der vorliegenden Erfindung sind eines oder mehrere Antiphlogistika der allgemeinen Formel I und/oder II.

Antiphlogistika der allgemeinen Formel I besitzen die folgende Struktur:



wobei

$R_1 - R_5$ gleich oder verschieden sein können, und Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,

15 X N oder CH und

Y Wasserstoff, Metallionen, Alkyl oder substituiertes Alkyl

bedeutet.

20 12 80

3347277

- 10 - 15'

- Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom, vorzugsweise Chlor und/oder Brom, besonders bevorzugt Chlor. Niederes Alkyl ist bevorzugt Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, besonders bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, substituiertes Alkyl für $R_1 - R_5$
- 5 bedeutet bevorzugt Trihalogenalkyl, besonders bevorzugt Trifluoromethyl. Unter Metallionen werden die Ionen der Alkalimetalle, Erdalkalimetalle und des Aluminiums verstanden, vorzugsweise Natrium. Substituiertes Alkyl für Y bedeutet bevorzugt Alkoxy, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkyl,
- 10 Hydroxyalkoxyalkyl, Trihalogenalkyl, wobei die Anzahl der C-Atome 1 bis 6 beträgt und die Alkylkette gerade oder verzweigt sein kann.

Vorzugsweise werden Antiphlogistika der allgemeinen Formel I eingesetzt, in welcher

- 15 R_3 und R_4 Wasserstoff

X Stickstoff oder eine CH-Gruppe,

Y Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder substituiertes C_1-C_4 -Alkyl Hydroxyalkyl oder Hydroxyalkoxyalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

- 20 R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff, Chlor, C_1-C_4 -Alkyl oder Trifluormethyl bedeuten.

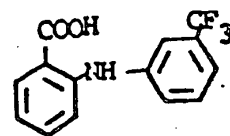
Besonders bevorzugt sind Antiphlogistika der allgemeinen Formel I, in welcher

- X für eine CH-Gruppe steht und
 Y Wasserstoff oder Hydroxyalkoxyalkyl mit 1 bis
 6 C-Atomen,
 R₁, R₂ und R₅ Methyl, Wasserstoff, Trifluormethyl oder
 Chlor bedeuten.

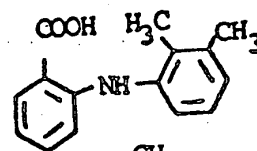
5

Ganz besonders bevorzugt sind die folgenden Anti-
 phlogistika:

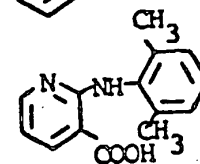
N-(α,α,α -Trifluor-m-tolyl)-
 anthranilsäure = Flufenaminsäure



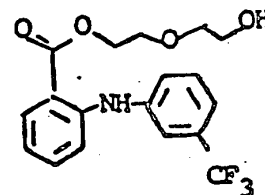
N-(2,3-Xylyl)-anthranilsäure



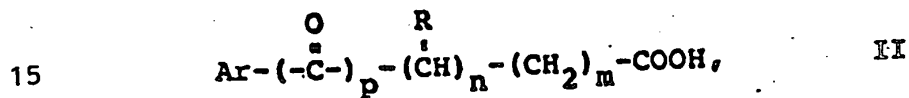
10 2-(2,6-Xylidino)-nicotinsäure



2-(2-Hydroxyethoxy)-ethyl-N-
 (α,α,α -trifluor-m-tolyl)-anthranilat
 = Etofenamat



Antiphlogistika im Sinne der vorliegenden Erfindung
 sind ferner Antiphlogistika der allgemeinen Formel II
 mit der Struktur:



in welcher

- R Wasserstoff, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,
- Ar Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl, substituiertes Heteroaryl und
- 5 n + m eine ganze Zahl bedeuten und den Wert Null, 1 oder 2 besitzen,
- p Null oder 1 bedeutet,
- mit der Bedingung, daß Ar nicht Aryl oder Heteroaryl bedeuten, wenn n und m und p den Wert Null besitzen,
- 10 sowie deren Ester oder Amide.

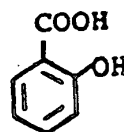
Vorzugsweise bedeutet R für niederes Alkyl Reste mit 1 - 6 C-Atomen, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, substituiertes Alkyl, Alkoxyalkyl oder Trihalogenalkyl; Aryl bzw. Heteroaryl, Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Indenyl, Indolyl, Benzthiazinyl, Phenothiazinyl.

Substituenten für Aryl bzw. Heteroaryl sind Alkyl, bevorzugt grad- und verzweigt-kettiges Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Alkoxy, Oxalkyl, Acyl, Hydroxyl, Acetoxy, Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenoxy, Halogen, Phenylalkenyl, Phenylalkyl.

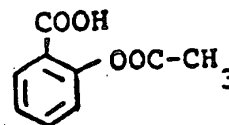
- Die Ester sind Alkylester mit 1 - 6 C-Atomen, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen in der Alkoholkomponente, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, i- und n-Propyl, substituiertes Alkyl, z.B. β -Hydroxyethyl, Ester mit Glycolsäure.
- 5 Die Amide können in der Gruppierung $-\text{CO}-\text{NH}_2$ an Stelle eines oder beider Amid-Wasserstoffe auch niedrigere Alkyle bzw. substituierte Alkyle enthalten.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika der allgemeinen Formel II:

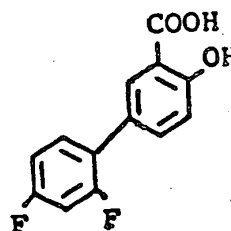
- 10 2-Hydroxybenzoesäure



- 2-Acetoxybenzoesäure



- 2',4'-Difluor-4-hydroxy-3-biphenylcarbonsäure

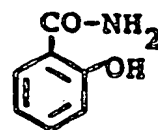


28.10.83

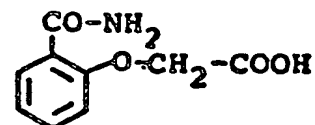
- 14 - 19.

3347277

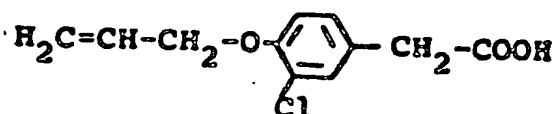
2-Hydroxybenzamid



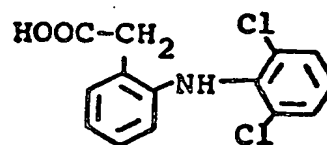
2-(Aminocarbonyl)phenoxyessigsäure



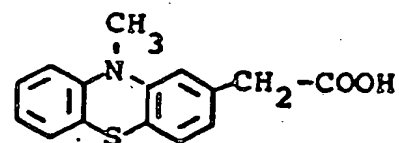
5 4-Allyloxy-3-chlorophenyl-essigsäure
= Alclofenac



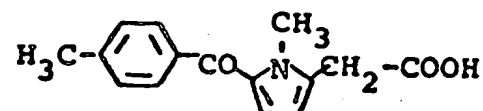
2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid



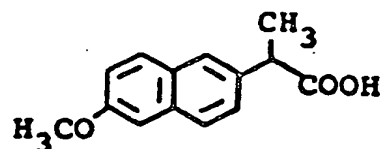
10 10-Methyl-phenothiazin-2-yl-essigsäure
= Metiazinsäure



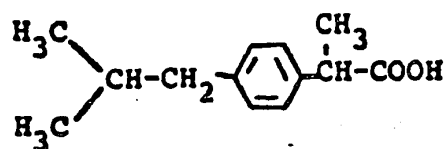
1-Methyl-5-(p-toluoyl)-pyrrol-2-yl-acetic acid



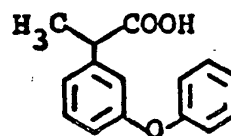
15 D-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionic acid
= Naproxen



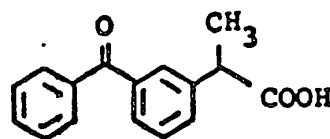
2-(p-Isobutylphenyl)-
propionsäure



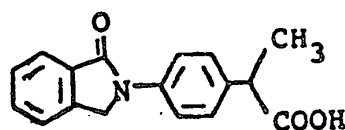
2-(3-Phenoxyphenyl)-
propionsäure



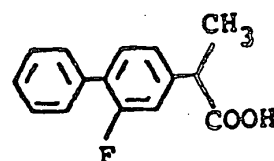
5 2-(m-Benzoylphenyl)-
propionsäure
= Ketoprofen



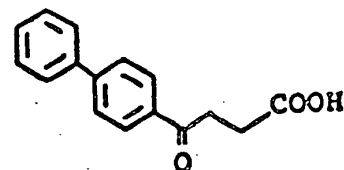
10 2-[4-(1-Oxo-2-isoindolinyl)-
phenyl]-propionsäure
= Indoprofen



2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)-
propionsäure



3-(4-Biphenylcarbonyl)-
propionsäure

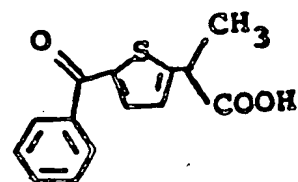


22.12.83

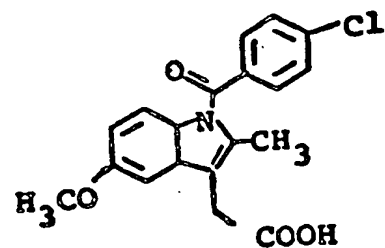
3347277

- 16/- 29.

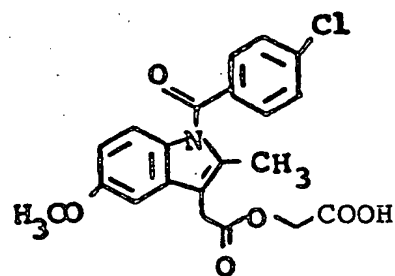
2-(5-Benzoyl-2-thienyl)-
propionsäure



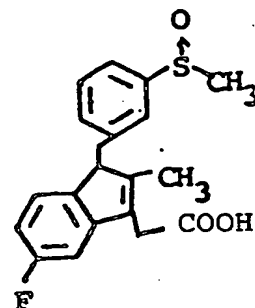
1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy
2-methylindol-3-essigsäure
5 = Indometacin



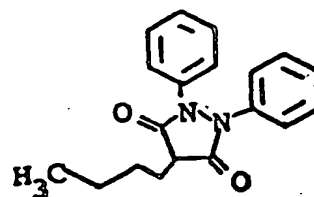
1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-
methylindol-3-acetoxyessigsäure
= Acemetacin



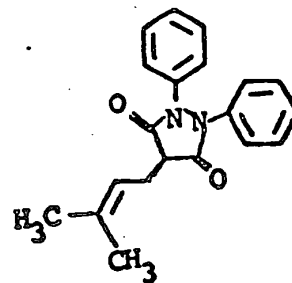
(Z)-5-Fluor-2-methyl-1-(/4-methyl-
10 sulfinyl)phenyl/7-methylen)-1H-inden-
3-essigsäure



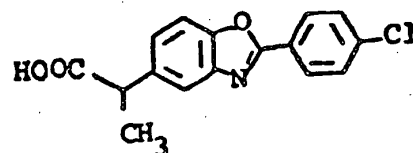
4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-
pyrazolidin-dion
= Phenylbutazon



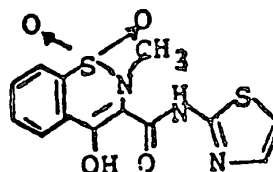
4-(3-Methyl-but-2-enyl)-
1,2-diphenyl-pyrazolidin-
3,5-dion
= Feprazon



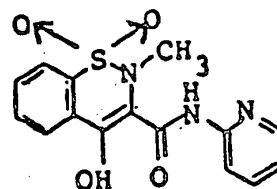
5 2-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-5-
benzoxazol-essigsäure
= Benoxaprofen



10 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-
1,1-dioxid



4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-
1,1-dioxid



sowie deren Alkylester und substituierte Alkylester.

15 Die vorstehend genannten Antiphlogistika der allge-
meinen Formel I und II können sowohl einzeln als auch
zu mehreren in die Pflaster eingearbeitet werden.

Die Antiphlogistika können in einer Menge von 1 - 30 Gew.-%, vorzugsweise 2 - 20 Gew.-% in die Reservoirschicht eingearbeitet werden. Die angegebenen Gew.-% beziehen sich auf Gesamtreservoir.

- 5 Diesen Antiphlogistika können zusätzlich noch Wirksubstanzen zugesetzt werden oder auch kühlende oder duftabgebende Substanzen, vorzugsweise Methylsalicylat, Glycolsalicylat, Salicylsäure, Menthol, Pfefferminzöl, Kampfer, Thymol, Acrinol, Scopoliaextrakt, Chlorpheniramin-
10 maleat, Benzylnicotinat, Capsiumextrakt, Nonylvanillyl-
amid, Capsaicin.

- Erforderlichenfalls können die erfindungsgemäßen Pflaster mit Additiven und Füllstoffen, z.B. Alterungsschutzmitteln, Antioxidantien und Verstärkungsfüllstoffen versetzt
15 werden, soweit die gelartigen Eigenschaften nicht zerstört werden.

- Bekannte Wirkstoffabgabesysteme, wie z.B. Gele, Salbengrundlagen, Pflaster geben ca. 0,5 - 5 mg Wirkstoff in 4
Stunden frei. Das oben beschriebene erfindungsgemäße
20 therapeutische System dagegen setzt in 4 Stunden bis zu
18 mg Wirkstoff frei mit einer signifikant größeren Bioverfügbarkeit. Die erfindungsgemäßen Systeme können
durch Änderung des Polymeranteils, des Schleppmittels
bzw. des Harzes bezüglich ihrer Wirkstoffabgabegeschwindigkeit nahezu beliebig eingestellt werden.
25

Die Herstellung des wirkstoffhaltigen Reservoirs und des darauf basierenden Pflasters kann z.B. wie folgt durchgeführt werden: Die Pflastergrundstoffe (Polymer,

- Harz und Schleppmittel) werden in ein geeignetes Löse-
gefäß eingebracht und unter Rühren in Benzin gelöst.
Es resultiert eine klare bis leicht getrübbte Lösung 1.
Die Wirkstoff-Komponente wird ebenfalls in geeignetem
5 Lösungsmittel gelöst und der Polymerlösung 1 zugesetzt.

- Die so erhaltene wirkstoffhaltige Lösung 2 wird gleich-
mäßig auf silikonisiertes Papier aufgebracht und zu
einem Film ausgezogen. Das beschichtete Papier mit der
Pflastergrundlage wird 24 Stunden an der Luft getrock-
10 net und dann 1 Stunde im Umlufttrockenschrank bei 40°C
aufbewahrt.

Die Bestimmungen der Wirkstoffabgaberraten erfolgten in
einem Resorptionsmodell, das im experimentellen Teil ge-
nauer beschrieben ist. (Fig. 1 und 2.)

15 In-vitro Freisetzungsprüfung der erfindungsgemäßen
Pflaster

- Alle Pflaster wurden auf die gleiche Weise mit 10 %
Wirkstoff-Komponente hergestellt aus
Polymer
20 Schleppmittel
Harz
gegebenenfalls Lösungsmittel (Benzin, Hexan- oder Hexan/
Toluol-Mischung). Die jeweils verwendeten Mengenverhält-
nisse sind bei den Rezepturbeschreibungen aufgeführt.
- 25 Hierzu wurden alle Komponenten gelöst oder suspendiert.
Als Lösungsmittel für den Wirkstoff wurden überwiegend
Aceton und/oder Ethanol verwendet.

Le A 22 791

Diese Lösungen bzw. Suspensionen wurden zu dünnen Folien einer Dicke von 50 - 150 μ m verarbeitet.

Versuchsparameter:

5	- Akzeptormedium	:	Mischung aus Wasser, Ethanol, PVP, Sorbitanfettsäureester
	- Volumen Akzeptormedium	:	200 ml
	- Temperatur Akzeptormedium	:	35 - 36°C
10	- Pumpleistung	:	16 ml/min. (Gerätekonstante)
	- Membran	:	als Membran wurde die in Beispiel 3 der DE-OS 3 312 735 beschriebene Folie eingesetzt
15	Resorptionsfläche	:	33,18 cm ² (Zellenkonstante)

Das Akzeptormedium wurde in einem Vorratsgefäß temperiert und über Schläuche in die Resorptionszelle umgepumpt. Die Probenentnahme erfolgte zwischen der Pumpe und den Resorptionszellen. Die Probenziehung erfolgte in festgelegten Zeitabständen. Es wurden je 6 ml Probe entnommen und spektralphotometrisch vermessen. Ein Ersatz der Akzeptorflüssigkeit erfolgte nicht, da dies eine Verdünnung der Restmenge bedeuten würde.

Berechnung der Ergebnisse

Zunächst wurde eine Eichkurve der jeweiligen Wirkstoffkomponente aufgenommen, mit deren Hilfe dann aus den für die Einzelproben gemessenen Extinktionswerten die Wirkstoffkonzentration (mg %) in den Einzelproben ermittelt wurde. Die Extinktionen wurden UV-spektroskopisch gemessen.

Zur Berechnung der "relativen Resorption" (Anteil "resorbierter" Wirkstoff am Gesamtgehalt des Pflasters in %) ist die Kenntnis der eingesetzten Wirkstoffmenge nötig. Aus der Herstellung ist der Wirkstoffgehalt des Pflasters bekannt; die Menge des eingesetzten Pflasters ergibt sich aus der Differenz des Gewichts des ausgestanzten Pflasterstücks und dem Gewicht des gleich großen Stücks des silikonisierten Papiers. Aus dem Wirkstoffgehalt und dem Gewicht des eingesetzten Pflasters läßt sich die Menge Wirkstoff in 33,18 cm² Pflaster berechnen.

Wirkstoff (mg) = (Pflaster (mg) - Papier (mg)) . Wirkstoffgehalt.

5 Aus den für die einzelnen Proben gemessenen Extinktionswerten wurde mit Hilfe einer Eichgeraden bzw. dem daraus ermittelten Faktor die Konzentration an Wirkstoff in der Probe ermittelt.

$$M_I(t) = V_t \cdot C_n + M_F(t) \text{ [mg]}$$

$$M_F(t) = \sum_{i=0}^{i=n-1} (V_D \cdot C_i) \text{ [mg]}$$

10 $M_i(t)$: freigesetzte Arzneistoffmenge bis zur Zeit t [mg]

V_t : Volumen des Akzeptors zur Zeit t [ml]

C_n : Wirkstoffkonzentration in der betreffenden Probe [mg/ml]

15 $M_F(t)$: entnommene Wirkstoffmenge bis zur Zeit t [mg]

V_D : Probevolumen [ml]

n : Anzahl der Proben bis zur Zeit t

t : Versuchsdauer

C₁ : Arzneistoffkonzentration in der einzelnen Probe

Herstellungsbeschreibung

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffabgabesysteme wurden
5 folgendermaßen hergestellt: Das Gemisch aus Polymer,
Harz und Schleppmittel wurden in einem Z-Kneter bei
einer Temperatur von 120 bis 150°C vorgeknetet. Wenn
die Masse eine homogene Schmelze darstellt, wurde
unter Stickstoffbegasung der Wirkstoff homogen ein-
10 gearbeitet. Die wirkstoffhaltige Schmelze wurde auf
die Trägerfolie aufgetragen (Kneter).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffabgabesysteme wurden
in einem Lösungsmittelgemisch aufgelöst, auf die
Trägerfolie aufgetragen und anschließend getrocknet
15 (Lösung).

Beispielserie A: Standard

Bei dieser Versuchsreihe wurde ein Styrol/Isopren/Styrol-TR-Blockcopolymerisat ("Cariflex TR 1107) von Shell Chem. Co.) als Polymer, Paraffin dünnflüssig als
5 Schleppmittel und Polyterpenharz aus β -Pinen als klebrigmachendes Harz eingesetzt.

Das 10 % wirkstoffhaltige Styrol/Isopren/Styrol-TR-Blockcopolymer-Pflaster wurde in allen weiteren Versuchen als Bezugsstandard verwendet.

- 10 Die genaue Zusammensetzung der Pflastergrundlage ist in Tabelle 1 angegeben. Die Herstellung erfolgte wie vorstehend beschrieben. Die Freisetzungsraten sind in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 1 Zusammensetzung der Standard-Formulierung

15 Styrol/Isopren/Styrol/TR-Blockcopolymerisat	36,0 g
Paraffin dünnflüssig	45,0 g
Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g
Etofenamat	10,0 g

3347277

- 25 - 30.

Tabelle 2 Freisetzung der Standardversuchsserie in Abhängigkeit von der Zeit

	freigesetzte Menge Etofenamat in mg/h						%	Einwaage in Etofenamat in mg
	0,5	1	1,5	2	3	4		
Standard								
10 %	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	4,81	21,20	22,77

Beispielserie B

- 5 Bei dieser Versuchsreihe wurde die Zusammensetzung der Polymeren variiert. Die genaue Beschreibung ist in Tabelle 3 angegeben.

Die Herstellung erfolgte wie vorstehend beschrieben.
Die Freisetzungsraten sind in Tabelle 4 beschrieben.

- 10 Alle in Tabelle 3 aufgeführten Polymere wurden unter Konstanthalten des Paraffinöls bzw. Harzanteiles in der Menge nach folgendem Schema variiert:

	A1	A2
Polymer	36,0 g	45,0 g
15 Paraffinöl dünnflüssig	45,0 g	37,5 g
Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g	7,5 g
Etofenamat	10,0 g	10,0 g

Le A 22 791

Tabelle 3

Beispielserie B: Beschreibung der eingesetzten Polymeren
Nr.: die beiden ersten Ziffern bezeichnen das Polymer, an-
stelle von x tritt die Bezeichnung der Formulierung

5 (siehe Seite 25).

01 x Polyoctenamer; cis/trans-Verhältnis ca. 20:80,
Viskositätszahl J bei 25°C: 120 ml/g
Einfriertemperatur T_G - 65°C

10 02 x EPDM - Terpolymerisat mit ca. 45 Gew.-% Propylen,
Ethylidennorbornen als Dienkomponente, Jodzahl
ca. 13, Mooney Plastizität ML (1+4) 100°C : 45

03 x wie 02, aber mit ca. 30 Gew.-% Propylen, Jodzahl
ca. 13, Mooney Plastizität ML (1+4) 100°C : 35

15 04 x wie 03, gepropft mit 9 % Styrol/Butadien, Jodzahl
ca. 15

05 x EPDM - Terpolymerisat (3 % Ethylidennorbornen), mit
ca. 60 Gew. Teilen Propylen, Jodzahl ca. 7, Mooney
Plastizität 65

20 06 x wie 05, mit 6 % Ethylidennorbornen, Jodzahl ca. 12,
Mooney Plastizität 55

07 x wie 0,5 mit 6 % Dicyclopentadien, Jodzahl ca. 12,
Mooney Plastizität 40

- 27 - 32.

3347277

Tabelle 4

Beispielserie B: Freisetzung in Abhängigkeit von der
Zeit

Nr.	freigesetztes Etofenamat (mg) in h						%	Etofenamat Einwaage in mg
	0,5	1	1,5	2	3	4		
Standard	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	1,81	21,20	22,77
01 A1	3,57	5,05	6,20	7,55	9,48	10,82	54,15	19,99
01 A2	2,45	5,71	7,53	8,83	11,92	14,00	45,73	30,62
02 A1	4,39	5,82	7,45	9,03	11,57	12,63	56,12	22,50
02 A2	4,79	6,48	8,44	10,02	12,85	14,88	53,58	27,78
03 A1	3,67	5,45	7,12	8,31	10,28	11,67	43,70	26,71
03 A2	3,83	6,05	8,16	10,96	12,65	12,65	47,02	26,90
04, A1	2,86	4,19	5,29	6,64	9,63	9,78	50,14	19,51
04 A2	2,65	3,64	4,70	5,71	7,06	8,71	49,13	17,73
05 A1	3,82	6,45	9,23	10,99	13,72	15,67	67,91	23,09
05 A2	3,72	6,34	8,41	10,59	13,46	15,54	47,86	32,47
06 A1	4,90	6,68	8,35	9,89	12,18	13,61	55,40	24,56
06 A2	3,47	5,69	8,33	9,71	12,19	14,10	47,01	29,99
07 A1	5,71	7,54	9,41	11,17	13,60	14,94	54,28	27,53
07 A2	3,93	6,65	8,52	10,65	13,35	15,21	52,70	28,86

Beispielserie C: Variation der flüssigen Komponente

Die flüssige Komponente der aus Beispielserie B ausgewählten Formulierungen wurde in der Zusammensetzung nach folgendem Schema geändert unter Beibehaltung der übrigen
5 Rezeptur.

	B1	B2
Polymer	wie in Beispielserie B	
flüssige	Polybutadienöl	Polybutadienöl
Komponente	M.G. 1500	M.G. 1500 +
		Paraffinöl dünnflüssig
10		1:1
Etofenamat	10 %	10 %

Die genaue Zusammensetzung der Pflastergrundlagen sind in Tabelle 5, die Freisetzungsraten in Tabelle 6 angegeben.
15

Tabell 5

Beispielserie C: Zusammensetzung der Formulierungen

Nr.	Polymer	fl. Komponente fl. Polybuta- Paraffin- dienöl Öl dünn- flüssig		Harz	Etofenamat
02A2	45 %	-	37,5 %	7,5 %	10 %
02A2B1	45 %	37,5 %	-	7,5 %	10 %
02A2B2	45 %	18,75 %	18,75 %	7,5 %	10 %
07A1	36 %	-	45 %	9 %	10 %
07A1B1	36 %	45 %	-	9 %	10 %
07A1B2	36 %	22,5 %	22,5 %	9 %	10 %
07A2	45 %	-	37,5 %	7,5 %	10 %
07A2B1	45 %	37,5 %	-	7,5 %	10 %
07A2B2	45 %	18,75 %	18,75 %	7,5 %	10 %

- 30-35.

3347277

Tabelle 6

Beispielserie C: Freisetzung in Abhängigkeit von der
Zeit

Nr.	freigesetztes Etofenamat (mg) in h						%	Etofenamat Einwaage in mg
	0,5	1	1,5	2	3	4		
Standard	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	4,81	21,20	22,77
02A2	4,79	6,48	8,44	10,02	12,85	14,88	53,58	27,78
02A2B1	3,11	4,69	6,18	7,57	10,04	11,95	42,52	28,10
02A2B2	3,52	5,15	7,16	8,60	11,12	13,24	42,14	31,42
07A1	5,71	7,54	9,41	11,17	13,60	14,94	54,28	27,53
07A1B1	2,04	3,68	5,54	6,80	9,89	12,28	35,00	35,08
07A1B2	1,99	3,47	5,24	6,59	9,37	11,46	40,97	27,96
07A2	3,93	6,65	8,52	10,65	13,35	15,21	52,70	28,86
07A2B1	2,55	4,73	6,60	8,31	11,46	13,62	44,23	30,80
07A2B2	2,55	4,58	6,64	8,22	11,41	13,88	42,57	32,59

Beispielserie D: Änderung des Harzanteils

Tabelle 7

Rezepturen bei geändertem Harzanteil

Nr.	Polymer	Paraffin	Harz	Etofenamat
02A2	45 %	37,5 %	7,5 %	10 %
02A2C1	43,2 %	36 %	10,8 %	10 %
02A2C2	41,5 %	34,6 %	13,9 %	10 %

Tabelle 8

Freisetzung bei geändertem Harzanteil

Nr.	freigesetztes Etofenamat (mg) in h						%	Etofenamat Einwaage in mg
	0,5	1	1,5	2	3	4		
Standard	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	4,81	21,20	22,77
02A2	4,79	6,48	8,44	10,02	12,85	14,88	53,58	27,78
02A2C1	3,42	5,74	8,04	9,57	11,73	13,42	51,59	26,01
02A2C2	2,19	3,87	5,31	6,43	8,54	10,05	32,68	30,76

Beispiel 1 (Lösung)

	Polyoctenamer; cis/trans Verhältnis ca. 20 : 80	45,0 g
	Paraffin dünnflüssig	37,5 g
5	Polyterpenharz aus β -Pinen	7,5 g
	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 14,0 mg (45,73 %)

Beispiel 2 (Lösung)

10	EPDM-Terpolymerisat, mit ca. 45 Gew. % Propylen, Ethylidennorbornen als Dienkomponente Mooney-Viskosität ML (1+4) 100 °C: 45	45,0 g
	Paraffin dünnflüssig	37,5 g
	Polyterpenharz aus β -Pinen	7,5 g
15	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 14,88 (53,58 %)

Beispiel 3 (Lösung)

20	EPDM-Terpolymerisat, mit ca. 30 Gew. % Propylen, Mooney-Viskosität ML (1+4) 100 °C 35	36,0 g
	Paraffin dünnflüssig	45,0 g
	Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 11,67 mg (43,7 %)

Beispiel 4 (Lösung)

	EPDM-Terpolymerisat, mit ca. 30 Gew. % Propylen, gepropft mit 9 % Styrol/ Butadien	36,0 g
5	Paraffin dünnflüssig	45,0 g
	Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 9,78 mg (50,14 %)

Beispiel 5 (Lösung)

10	EPDM-Terpolymerisat, (3 % Ethyliden- norbornen) mit ca. 60 Gew. Teilen Propylen Mooney Viskosität ML (1+4) 100 °C : 665	36,0 g
	Paraffin dünnflüssig	45,0 g
15	Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 15,67 mg (67,91 %)

Beispiel 6 (Lösung)

20	EPDM-Terpolymerisat (6 % Ethyliden- norbornen) Mooney-Viskosität ML (1+4) 100 °C : 55	36,0 g
	Paraffin dünnflüssig	45,0 g
	Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 13,61 mg (55,4 %)

3347277

- 34 - 39

Beispiel 7 (Lösung)

	EPDM-Terpolymerisat, mit 6 % Dicyclopentadien, Mooney-Viskosität ML (1+4) 100 °C : 40	36,0 g
5	Paraffin dünnflüssig	45,0 g
	Polyterpenharz aus β -Pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 14,94 mg (54,28 %)

Beispiel 8 (Lösung)

10	Polyoctenamer ; cis/trans Verhältnis ca. 20 : 80	36,0 g
	Paraffin dünnflüssig	22,5 g
	Ölsäuredecylester	22,5 g
	modifizierter Glycerinester des Colophoniums	9,0 g
15	Acemetacin	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 12,72 mg (52,71 %)

Beispiel 9 (Lösung)

	EPDM-Terpolymerisat, mit 6 % Dicyclopentadien, Mooney-Viskosität ML (1+4) 100 °C : 40	36,0 g
20	Ölsäuredecylester	22,5 g
	Paraffin dünnflüssig	22,5 g
	modifizierter Glycerinester des Colophoniums	9,0 g
	Ketoprofen	10,0 g

25 Freisetzung: nach 4 Std. 10,21 mg (47,3 %)

20 12 87
- 35 - 40.

3347277

Beispiel 10 (Lösung)

	EPDM-Terpolymerisat, mit 6 % Dicyclopentadien, Mooney-Viskosität ML (1+4) 100°C : 40	36,0 g
5	Isopropylmyristat	22,5 g
	Paraffin dünnflüssig	22,5 g
	Polyterpenharz aus α -Pinen	9,0 g
	Acemetacin	10,0 g

Freisetzung: nach 4 Std. 10,21 mg (44,5 %)

Resorptionsmodell

Nummer:

33 47 277

Int. Cl.³:

A 61 L 15/03

Anmeldetag:

28. Dezember 1983

Öffenlegungstag:

11. Juli 1985

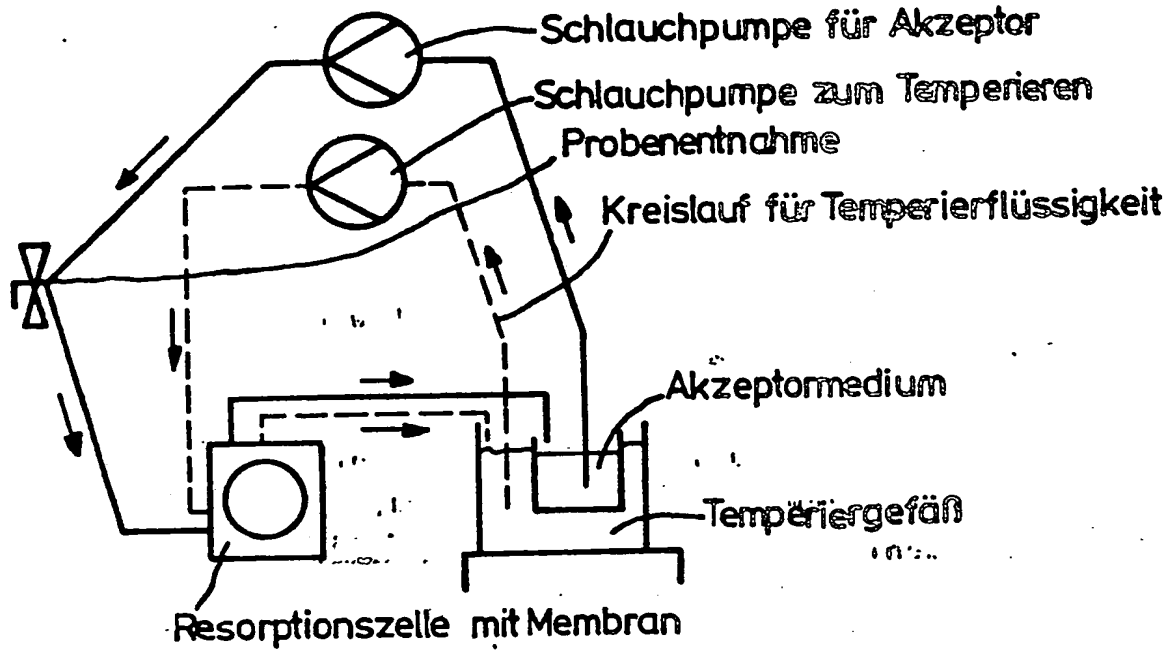


FIG. 1

Resorptionszelle

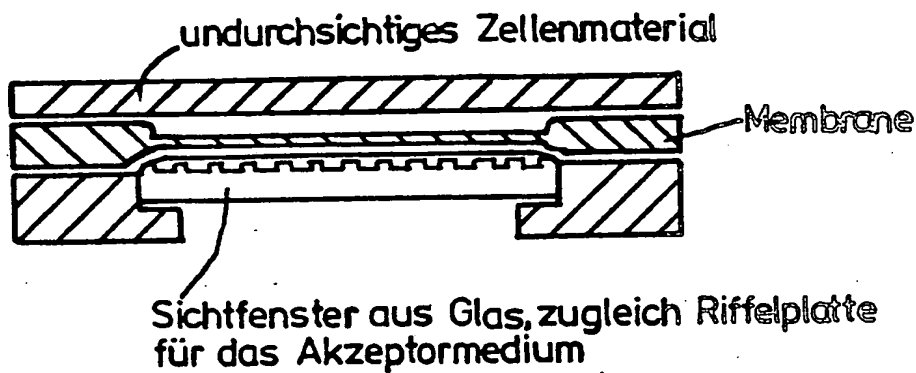


FIG. 2